

## Identificación del proyecto

### Título del proyecto

Estudio preclínico con nuevas chaperonas farmacológicas aplicables al tratamiento de pacientes con mutaciones de riesgo para la afectación neurológica de la enfermedad de Gaucher

### Expediente

PI12/01219

### Investigador Principal

Giraldo Castellano, Pilar

## Descripción del proyecto

Las limitaciones del tratamiento enzimático sustitutivo para la enfermedad de Gaucher (EG) y su coste elevado son razones para investigar nuevas moléculas que mejoren los resultados. Hipótesis: Tres iminoazúcares sp2 derivados de Lidonojirimicina (5-amino-5-desoxi-1, 5-imino-L-idosa) con estructura bicíclica actúan como inhibidores específicos de  $\alpha$ -glucocerebrosidasa y son capaces de activar diferentes mutantes de la enzima, incluyendo mutaciones fuera del dominio catalítico, actuando como chaperonas. La estabilización del plegamiento enzima-chaperona evade la degradación en retículo endoplasmático (RE) y aumenta el tráfico de la proteína endógena al lisosoma. El  $Ca^{2+}$  regula el plegamiento de las enzimas lisosomales, aumentando su actividad. Objetivo general: Evaluar mediante estudio preclínico, la eficacia y toxicidad de MFP13, DW43, DW45 como chaperonas farmacológicas de las enzimas mutadas en EG. Objetivos específicos: 1. Obtener cultivos primarios de fibroblastos humanos portadores de mutaciones específicas de EG determinando actividad  $\alpha$ -glucocerebrosidasa e IC50 tras la adición de los compuestos. 2.-Evaluar la estabilidad de las proteínas mutadas, maduración y transporte al lisosoma. 3. Analizar la influencia de la homeostasis del calcio sobre la actividad de las moléculas, utilizando antagonistas de canales de calcio y potasio. 4. Evaluar la actividad de los compuestos en modelos neuronales humanos a partir de fibroblastos transformados a células iPSC. 5. Explorar utilización de nanopartículas poliméricas PLGA como portadoras de chaperonas y un transportador ICAM-1 para controlar la difusión, aumentar biodisponibilidad, reducir efectos secundarios gastrointestinales y facilitar la penetración al SNC. 6. Realizar prueba de concepto en modelo humanizado de ratón que expresa GbaKO humano

## Financiación



### Financiador

Instituto De Salud Carlos III

### Concedido global

122.815 €

**Este proyecto está cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). “Una manera de hacer Europa”**